

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 juin 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/058852 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 295/30

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/003288

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
17 décembre 2004 (17.12.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0314795 17 décembre 2003 (17.12.2003) FR

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :
ISOCHEM [FR/FR]; 12, quai Henri IV, F-75004 Paris (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1** [FR/FR]; 43, Bd du 11 Novembre 1918, F-69100 Villeurbanne (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **DELALU, Henri** [FR/FR]; 35, rue Bichat, F-69002 Lyon (FR). **COLAS-DURICHE, Cécile** [FR/FR]; 159, chemin de Suzon, F-33400 Talence (FR). **BERTHET, Jacques** [FR/FR]; 23, rue Antoinette, F-69003 Lyon (FR). **LEURENT, Philippe** [FR/FR]; 1, résidence de l'Île, Chemin de la Loge, F-31400 Toulouse (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE SYNTHESIS OF EXOCYCLIC DERIVATIVES OF CYCLOALKYL-HYDRAZINES AND EXOCYCLIC DERIVATIVES OF HETEROCYCLOALKYL-HYDRAZINES

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE CYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES ET DE DERIVES D'HETEROCYCLOALKYL-HYDRAZINES EXOCYCLIQUES

(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of exocyclic derivatives of cycloalkyl-hydrazines and exocyclic derivatives of heterocycloalkyl-hydrazines. The invention is characterised in that the method comprises a step consisting in demixing a solution containing said synthesised derivative, by reacting a heterocyclic amine with monochloramine, in an organic phase and an aqueous phase with the addition of anhydrous sodium hydroxide. According to the invention, the starting amine which has not reacted is collected and reused directly without any additional treatment. The inventive method can also be used to obtain the corresponding exocyclic heterocycloalkyl-hydrazine or cycloalkyl-hydrazinederivative derivative at a low cost compared to that of other known methods.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques. Le procédé se caractérise en ce qu'il comprend une étape de démixtion la solution comprenant ledit dérivé synthétisé, par réaction d'une amine hétérocyclique avec de la monochloramine, en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre. L'amine de départ qui n'a pas réagi est récupérée et réutilisée directement, sans traitement supplémentaire. Le procédé de la présente invention permet ainsi l'obtention du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkylhydrazine exocyclique correspondant avec un coût très peu élevé par rapport aux autres procédés connus.



WO 2005/058852 A1

Procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse de dérivés de
5 cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques.

Les dérivés de cycloalkyl-hydrazines et d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques, notamment la N-aminopipéridine, sont utilisés très fréquemment comme
10 intermédiaires dans la fabrication de médicaments.

A l'heure actuelle, les méthodes de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines et d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques décrites dans la littérature scientifique font appel à l'urée et aux nitrosamines. Dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine par exemple, une première méthode de synthèse réalisée en trois étapes consiste à
15 préparer la 1-pipéridyl urée suivie d'une oxydation par l'hypochlorite de sodium. La 1-pipéridyl-3-chlorourée formée est ensuite transformée en N-aminopipéridine sous l'action d'une solution concentrée en soude (R. Ohme, H. Preuschhof, J. Prakt. Chem. 312, 349 (1970)). Une seconde méthode consiste en une nitrosation de la pipéridine suivie d'une hydrogénation chimique (LiAlH_4) ou catalytique (Zn/AcOH) du dérivé
20 nitrosé (1-nitrosopipéridine) (Allen & Hanburys Ltd. (1965), 74, 3693-4). Dans tous les cas, le composé nitrosé doit être purifié par distillation. Cette méthode conduit à d'assez bons rendements (75%). Cependant, le produit issu de la première étape doit être manipulé avec beaucoup de précautions à cause de sa toxicité (composé hautement cancérigène), ce qui pose industriellement des problèmes de mise en exploitation. De
25 plus, l'utilisation de LiAlH_4 impose l'absence de traces d'eau, de réacteurs étanches et de solvants anhydres (éther diéthylique), ce qui a pour effet d'augmenter les risques d'inflammation du mélange réactionnel.

D'autre part, il est reconnu que pour la préparation des différentes hydrazines, on fait souvent appel à la réaction dite de « Raschig » qui consiste à synthétiser la
30 monochloramine par réaction de l'ammoniac sur une solution d'hypochlorite de sodium et ensuite faire réagir la monochloramine formée sur une amine pour obtenir l'hydrazine correspondante. Ce procédé nécessite deux étapes distinctes, la première

réalisée à froid pour la synthèse de la monochloramine et la deuxième réalisée à chaud, pendant laquelle est effectuée la synthèse proprement dite de l'hydrazine. Par ailleurs, la monochloramine doit se trouver en présence d'un excès suffisant d'amine dans les solutions intermédiaires de manière à éviter des réactions secondaires de dégradation, et par la suite le procédé exige des quantités très importantes de solutions à traiter.

Cependant, ce procédé ne peut pas être appliqué pour la préparation de toutes les alkyl- et hétéroalkyl- hydrazines exocycliques et surtout pas pour la préparation d'hydrazines organiques, thermodégradables à température d'ébullition élevée. En particulier, le traitement des solutions de synthèse nécessite l'extraction de l'eau puis de l'amine, ce qui exige des opérations onéreuses.

Le brevet EP 0 277 267 décrit un procédé de synthèse en continu du N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin, et ensuite, que l'on fait réagir la monochloramine ainsi formée avec l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane, en milieu biphasique dans un réacteur approprié muni d'un agitateur coaxial à ailettes, à une température comprise entre 30°C et 90°C et en milieu alcalin, puis que l'on sépare du milieu réactionnel l'ammoniac et ensuite l'aza-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi par distillation pour le recycler, puis que l'on isole par démixtion une solution concentrée de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane par addition d'hydroxyde de sodium au milieu réactionnel, et que l'on purifie l'hydrazine ainsi obtenue, si on le désire, par distillation.

Après formation de N-amino aza-3 bicyclo [3,3,0] octane et refroidissement, la solution réactionnelle subit un dégazage pour éliminer l'ammoniac et l'amino-3 bicyclo [3,3,0] octane qui n'a pas réagi est séparé du milieu réactionnel par simple distillation sous pression atmosphérique et à une température environ 90 à 100°C. Sous ces conditions, l'amine est obtenue sous forme d'une solution aqueuse concentrée à 30% en aza-3 bicyclo [3,3,0] octane. Cette solution est recyclée.

Les inventeurs ont maintenant découvert un nouveau procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques, notamment de la N-aminopipéridine. Ce procédé mis en œuvre en

continu est en partie basé sur une transposition du procédé Raschig, et il consiste à préparer la monochloramine par action de l'hypochlorite de sodium sur l'ammoniac à base température, et ensuite à faire agir la monochloramine ainsi produite sur une amine hétérocyclique en milieu homogène ou, selon la température, en milieu hétérogène, puis à extraire l'hydrazine formée. L'amine de départ est recyclée, puis le cas échéant réinjectée directement sur la monochloramine sans aucun traitement supplémentaire.

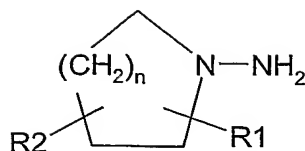
Dans le cadre de la présente invention, on pourra désigner, dans un souci de simplification, le ou les dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et le ou les dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques par le terme « hydrazine(s) ».

Au sens de la présente invention, l'expression « dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocyclique » doit se lire « dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou dérivé d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique ».

D'une manière similaire, on pourra désigner la(les) amine(s) hétérocyclique(s) par le terme « amine(s) ».

La présente invention concerne ainsi un procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines exocycliques et de dérivés d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 30 et 60°C une monochloramine avec une amine hétérocyclique ; puis
 - b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température ne dépasse pas la température d'ébullition des composés ; et
 - c) le cas échéant, isoler, par distillation de la phase organique ainsi obtenue, le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.
- Le dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est avantageusement de formule (I)



dans laquelle un des atomes de carbone du cycle est éventuellement remplacé par un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou d'oxygène, R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ ou R1 et R2 forment ensemble un cycloalkyle en C₃-C₈ et n vaut 1 à 3.

Le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est encore plus avantageusement choisi dans le groupe constitué par la N-aminopipéridine, la N-aminomorpholine, la N-amino-2,6-diméthyl-pipéridine, la N-aminopyrrolidine, la N-aminoazépine, la N-amino-4-méthyl-pipérazine.

- 10 Le réacteur de l'étape a) est avantageusement placé sous atmosphère inerte, notamment sous balayage d'argon ou d'azote. Ledit réacteur approprié de l'étape a) est avantageusement un réacteur tubulaire agité. Le réacteur tubulaire permet d'éviter un contact entre l'hydrazine naissante et la monochloramine et ainsi il permet d'éviter une réaction d'oxydo-réduction entre ces deux réactifs. Le front réactionnel se déplace le long du tube et l'hydrazine n'est plus en contact avec la monochloramine injectée à la base du réacteur.

Selon une variante avantageuse de l'invention, la concentration en ions hydroxyles dans le milieu de réaction de l'étape a) est comprise entre 0,3 et 0,8 mol.l⁻¹.

- 20 Le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique sur la monochloramine doit avantageusement être supérieur ou égal à 4 et inférieur ou égal à 10. Le temps de réaction est variable et dépend de la température à laquelle s'effectue la réaction et du rapport des concentrations des réactifs. Par exemple, dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine et dans la gamme des rapports de concentrations donnée, le temps de réaction est de l'ordre de 20 secondes à 2 minutes à 25°C et de l'ordre de 4 secondes à 30 secondes à 60°C.

- 25 Selon un mode avantageux de la présente invention, la monochloramine est alcalinisée préalablement à l'étape a) dans un mélangeur par ajout d'une solution d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%. Ledit mélangeur est avantageusement maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.

La réaction de la monochloramine avec l'amine hétérocyclique s'effectue ainsi avantageusement en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à chaud. A la fin de la réaction de synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique, c'est-à-dire en sortie du réacteur de l'étape a), la concentration en hydroxyde de sodium dans le milieu réactionnel est d'environ 0,3 mol.L⁻¹. La concentration en soude ne doit pas être trop élevée sinon le mélange réactionnel risque de démixter par relargage. En cas de relargage, il faudrait alors faire intervenir un réacteur du type réacteur piston agité.

Lors de la réaction de synthèse de l'hydrazine, de l'acide chlorhydrique est également formé, or il faut éviter toute protonation locale de l'amine au moment du mélange afin d'éviter la formation d'une chloramine substituée. Par exemple, dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine, la pipéridine protonée par l'acide chlorhydrique (pipéridinium) peut réagir avec la monochloramine pour former la 1-chloropipéridine, qui peut alors réagir avec les ions hydroxydes pour former la 2,3,4,5-tetrahydropyridine, qui risque ensuite de se trimériser. L'alcalinisation de la monochloramine, c'est-à-dire l'ajout d'une base forte telle que la soude, permet ainsi de neutraliser l'acide formé. La quantité de base forte ajoutée doit être suffisante pour neutraliser tout l'acide formé. De plus, la vitesse de formation de l'hydrazine augmente avec l'alcalinité du milieu, ce qui n'est pas le cas pour la vitesse des réactions de dégradation, telles que par exemple l'oxydation de l'hydrazine naissante par la chloramine.

Lors de l'étape b), la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée est telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35%, de préférence environ égal à 30%. Dans ces conditions, le milieu démixte en deux phases dont l'une concentre le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique formé dans la phase légère (phase organique). Ce traitement à l'hydroxyde de sodium permet par démixtion d'éliminer l'eau présente dans le milieu réactionnel et d'extraire les sels et le cas échéant l'ammoniac dans la phase inférieure (phase aqueuse).

Dans le cas de la synthèse de la N-aminopipéridine par exemple, la température du milieu de démixtion de l'étape b) ne doit pas dépasser 80°C.

Selon une première variante avantageuse de l'invention, l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une amine hétérocyclique anhydre.

- La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et l'amine hétérocyclique anhydre sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le réacteur. Les débits
- 5 d'addition de l'amine hétérocyclique et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de l'amine hétérocyclique anhydre sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 4 et 10, les bornes pouvant être incluses. Une partie de la réaction de synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine et d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique peut être effectuée en milieu hétérogène.
- 10 L'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre lors de l'étape b), avantageusement de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 15 et 35 %, permet de démixer le milieu en deux phases dont l'une, la phase supérieure ou la phase organique, concentre la quasi-totalité des organiques, à savoir le dérivé de cycloalkyl-hydrazines ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique et l'amine
- 15 hétérocyclique.

L'avantage de ce traitement permet, en une seule étape, d'éliminer 80 à 90% en poids de l'eau présente dans le milieu réactionnel, selon le caractère organique (nombre d'atomes de carbones) des molécules d'amine et d'hydrazine, et d'extraire l'ammoniac avec les sels dans la phase inférieure (phase aqueuse).

- 20 L'étape c) comprend alors avantageusement les étapes successives suivantes :
- i) isoler l'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi et une solution concentrée de dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
 - ii) le cas échéant, rectifier par distillation sous pression réduite ladite solution
- 25 concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine et d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

- Lors de l'étape i), la distillation s'effectue avantageusement dans une colonne de distillation unique sous pression atmosphérique ou réduite, en fonction de la température d'ébullition de l'amine de départ. Dans un premier temps, on recueille en
- 30 tête de colonne une solution concentrée d'amine hétérocyclique ou le cas échéant une solution azéotropique eau-amine hétérocyclique jusqu'à épuisement de l'eau, puis l'amine hétérocyclique anhydre.

L'amine hétérocyclique anhydre ainsi récupérée peut être réinjectée directement dans le réacteur de l'étape a) où a lieu la synthèse de l'hydrazine. L'amine hétérocyclique obtenue sous forme de solution concentrée ou de solution azéotropique avec l'eau peut être récupérée, puis éventuellement réinjectée après un traitement approprié.

- 5 Le cas échéant, une rectification sous pression réduite, avantageusement vers 115 mm de Hg, du produit obtenu en pied de colonne à l'étape i) permet de recueillir le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique avec un titre supérieur à 99%, avantageusement supérieur à 99,9%.

Ledit dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique doit
10 ensuite être stocké sous atmosphère inerte, tel que sous argon par exemple, de manière à éviter toute réaction d'oxydation par l'oxygène.

Cette variante de l'invention est particulièrement avantageuse dans le cadre d'une préparation en batch du dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

15

Selon une seconde variante avantageuse de l'invention, l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique ou d'une solution azéotropique eau-amine hétérocyclique. L'étape a) s'effectue alors en milieu homogène ou hétérogène (dans le cas d'une amine très
20 lourde).

En fonction de l'amine considérée, la solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique peut être sous la forme d'un azéotrope eau-amine hétérocyclique.

La monochloramine, avantageusement alcalinisée, et la solution d'amine hétérocyclique sont de manière avantageuse introduites simultanément dans le
25 réacteur. Les débits d'addition de la solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique, ou de la solution azéotropique eau-amine hétérocyclique, et de la monochloramine sont tels que le rapport des concentrations molaires de la solution d'amine hétérocyclique sur la monochloramine soit avantageusement compris entre 4 et 10, les bornes pouvant être incluses.

30 Lors de l'étape a), le mélange réactionnel peut le cas échéant subir une ou plusieurs étape(s) de dégazage pour éliminer l'ammoniac contenu dans ledit mélange.

Dans cette seconde variante de l'invention, suite à l'étape a) et préalablement à l'étape b), le procédé comprend les étapes suivantes :

- i') éliminer l'ammoniac présent dans la solution obtenue suite à l'étape a) par stripping ; puis
- 5 ii') isoler une solution comprenant le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique formé et une solution concentrée d'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi, ou le cas échéant une solution azéotrope eau-amine hétérocyclique qui n'a pas réagi, par distillation de la solution obtenue suite à l'étape i') sous pression atmosphérique ou réduite à
- 10 une température comprise entre 50 et 180°C ; et
- iii') réinjecter dans le réacteur de l'étape a) ladite solution aqueuse concentrée ou azéotrope d'amine hétérocyclique obtenue suite à l'étape ii').

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression « stripping » l'élimination d'un produit très volatil, en l'occurrence l'ammoniac, par simple chauffage du

15 mélange.

La solution réactionnelle contenant l'hydrazine, récupérée à l'étape ii'), est ensuite traitée par ajout d'une base forte, telle que la soude (étape b)). Cette opération permet la séparation du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans une phase organique, ayant un titre compris entre 70 et 90% en

20 hydrazine, selon le caractère organique de la molécule d'hydrazine. Suivant les spécifications d'emploi, la solution concentrée de l'hydrazine ainsi obtenue peut être utilisée directement ou distillée sous pression réduite (étape c)).

Le recyclage de l'amine, lors de l'étape de distillation ii'), s'effectue sans entraînement de l'hydrazine et à une température inférieure au point d'ébullition de l'amine, ce qui

25 évite sa thermo-dégradation. Compte tenu de l'absence de traces d'hydrazine dans la solution aqueuse contenant l'amine hétérocyclique, éventuellement sous la forme d'un azéotrope, celle-ci peut être injectée, sans traitement supplémentaire, directement au niveau du réacteur de l'étape a), où se forme l'hydrazine.

Cette variante de l'invention est particulièrement avantageuse dans le cadre d'une

30 préparation en continu du dérivé de cycloalkyl-hydrazine exocyclique ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

Le procédé selon la présente invention permet donc non seulement la synthèse du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique en continu, sans formation d'aucun intermédiaire toxique, mais il permet aussi l'obtention de ladite hydrazine avec un coût peu élevé.

- 5 En effet, la synthèse classique de Raschig nécessite en général un grand excès d'amine, ce qui constitue un inconvénient considérable quand les amines utilisées comme matière première pour la préparation des hydrazines correspondantes ont un coût très élevé. Le procédé de la présente invention, grâce à la récupération et au recyclage d'une solution concentrée d'amine hétérocyclique, éventuellement sous la forme d'un
- 10 azéotrope, permet l'obtention du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique correspondant avec un coût très peu élevé par rapport aux autres procédés connus. L'isolement de l'amine sous forme d'une solution aqueuse, éventuellement azéotropique, à relativement basse température constitue aussi une autre originalité ainsi qu'un avantage économique considérable du
- 15 procédé selon l'invention.

La monochloramine introduite à l'étape a) est avantageusement préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- 20 α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis
- 25 β) faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine.

Au sens de la présente invention, on entend par l'expression milieu « faiblement alcalin » un milieu dont la valeur de pH est d'environ 10 ± 1 .

- 30 Le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est avantageusement compris entre 2,5 et 3, les bornes étant incluses.

Le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est avantageusement compris entre 0,1 et 1,75, les bornes étant incluses, plus avantageusement il est d'environ 0,65.

5 Dans le cas où le réactif chloré mis en œuvre à l'étape α) est obtenu par dilution d'une solution d'hypochlorite haut titre à 100-120°chlorométrique, cette dilution présente l'avantage de diminuer de 40% la teneur en chlorure de sodium. Ce traitement, favorable pour l'environnement, permet un refroidissement de la solution d'eau de Javel, sans risque de cristallisation jusqu'à -15°C.

10 L'exemple 1 donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 1.

Signification des abréviations utilisées :

R1 : réacteur 1 M : mélangeur R2 : réacteur 2

CD1 : colonne de distillation n°1

15 CD2 : colonne de distillation n°2

CD3 : colonne de distillation n°3

1 : solution de pipéridine

2 : N-amino-pipéridine

3 : Solution eau+NaCl+NaOH

20 4 : résidus

L'exemple 2 donne, à titre non limitatif, une description détaillée de la mise en œuvre du procédé de l'invention, procédé dont le schéma de principe est représenté figure 2.

Signification des abréviations utilisées :

R1 : réacteur 1 M : mélangeur R2 : réacteur 2

25 CD1' : colonne de distillation n°1'

CD2' : colonne de distillation n°2'

1' : pipéridine anhydre

1'' : solution de pipéridine à 66% en poids (azéotrope eau-pipéridine)

2' : N-amino-pipéridine

30 3' : Solution eau+NH₃+NaCl+NaOH

EXEMPLE 1 : Préparation de la N-amino pipéridine en continu

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

- 5 Un litre d'une solution d'hypochlorite de sodium élaborée par dilution de 50% d'une solution d'hypochlorite de haut titre (100 à 120°chlorométrique, soit $[\text{NaOCl}] = 2,14 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{NaCl}] = 0,85 \text{ mol.L}^{-1}$) et un litre de solution ayant une concentration en ammoniac de $3,60 \text{ mol.L}^{-1}$ et en chlorure d'ammonium de $2,38 \text{ mol.L}^{-1}$ sont introduits en continu dans un réacteur agité (R1) à raison de 5 mL.min^{-1} chacun (soit 6 g/min de solution d'hypochlorite à 48°chlorométrique et 5,05 g/min du mélange ammoniacal $\text{NH}_3 + \text{NH}_4\text{Cl}$).
- 10

- La température au sein du réacteur est maintenue entre -8°C et -11°C , et le pH de la réaction est voisin de 10. A la sortie de R1, on obtient une solution de monochloramine de titre supérieur à 1 mol.L^{-1} , ce qui correspond à un rendement proche de 100% par rapport à l'hypochlorite de sodium.
- 15

- A la sortie de R1, la solution de monochloramine obtenue ci-dessus (2 litres) est alcalinisée par introduction en continu d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium (0,37 litre à 30% en poids) au sein d'un mélangeur M à double enveloppe maintenu à basse température entre -9°C et -11°C . L'homogénéisation est assurée par entraînement magnétique.
- 20

La synthèse de la N-aminopipéridine est effectuée en milieu monophasique dans un réacteur tubulaire (R2) agité, sous balayage d'argon ou d'azote.

- Le mélange $\text{NH}_2\text{Cl} / \text{NaOH}$ obtenu (2,37 litres) et la solution de pipéridine (2,36 litres à 66% en poids) sont introduits simultanément (sous argon ou azote) en continu dans le réacteur R2 avec un débit adéquat pour avoir un rapport molaire pipéridine sur monochloramine environ égal à 8 et un titre en hydroxyde de sodium dans le milieu réactionnel en fin de réaction égal à $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$. La température de la réaction est maintenue à environ 55°C . Après 30 secondes de réaction, le mélange réactionnel subit ensuite une opération de dégazage pour éliminer l'ammoniac contenu dans la solution.
- 25

- La solution réactionnelle est tout d'abord débarrassée de l'ammoniac par stripping (colonne de distillation CD1, on récupère en tête de colonne environ 62 g d'ammoniac) puis environ 4,6 kg de la solution débarrassée de l'ammoniac sont distillés à $92,2^\circ\text{C}$
- 30

sous pression atmosphérique (colonne de distillation CD2) pour éliminer l'amine qui n'a pas réagi, la pipéridine. Ainsi, après cette étape de distillation, on obtient en tête de colonne la pipéridine sous la forme d'une solution aqueuse de composition d'environ 66% en poids en amine (environ 2 kg). Cette solution est ensuite recyclée et ré-injectée
5 immédiatement au sein de R2, sans traitement supplémentaire (figure 1 : flèche en pointillé).

Après séparation de la pipéridine, la solution réactionnelle contenant l'hydrazine (récupérée en bas de colonne CD2, environ 2,7 kg) est traitée par addition d'hydroxyde de sodium solide sous refroidissement et sous balayage d'argon, pour séparer la N-aminopipéridine dans une phase organique titrant près de 70 à 80% en hydrazine à
10 80°C. Le titre massique de soude anhydre injectée se situe de préférence entre 15 et 30% en poids. On récupère ainsi ladite phase organique titrant près de 92% en hydrazine et une phase aqueuse comprenant l'eau et les sels (NaCl, NaOH). Suivant les spécifications d'emploi, la solution concentrée de l'hydrazine (phase organique) peut
15 ensuite être utilisée directement ou distillée sous pression réduite (colonne de distillation CD3).

Après distillation sous pression réduite, on obtient la N-aminopipéridine avec un degré de pureté supérieur à 99,5%.

Le rendement en hydrazine par rapport à la pipéridine consommée est supérieur à 92%.
20

EXEMPLE 2 : Préparation de la N-amino pipéridine en batch

Toutes les quantités indiquées correspondent à une unité en régime et sont rapportées à un litre d'hypochlorite injecté.

25 Le procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium ($[\text{NH}_3] = 3,60 \text{ mol.L}^{-1}$; $[\text{NH}_4\text{Cl}] = 2,38 \text{ mol.L}^{-1}$; 5 mL/min) avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (débit de 5 mL/min) à une température comprise entre -15°C et -7°C en milieu alcalin dans un réacteur agité continu R1.

30 Le fluide réactionnel issu de R1 (2 litres) de titre supérieur à 1 mol.L^{-1} en monochloramine est introduit dans un mélangeur M alimenté en continu par une

solution d'hydroxyde de sodium à 30% (débit de 1,75 mL/min). Un enveloppe thermostatique permet de fixer la température, au sein du mélangeur, à -10°C.

La synthèse de la N-aminopipéridine est effectuée au moyen d'un agitateur tubulaire R2 agité et sous balayage d'argon. La monochloramine alcalinisée (2,35 litres), issue de l'enceinte du mélange M, et le réactif aminé sont introduits simultanément à la base du réacteur au moyen de pompes doseuses. On ajoute 1,69 litres, soit 1,455 kg car la densité est de 0,861, de pipéridine anhydre. Le débit de la pipéridine anhydre est de 8,47 mL/min et une partie de la réaction est effectuée en milieu hétérogène à 55°C. La concentration finale en NaOH au sortir de R2 est de 0,3 mol.L⁻¹.

La présente variante est caractérisée en ce que l'on ajoute, à la liqueur réactionnelle homogène (4,04 litres), une quantité en hydroxyde de sodium comprise entre 13 et 30% sous refroidissement de manière que la température ne dépasse pas 60°C. Dans ces conditions, on obtient deux phases dont l'une, légère (1,8 kg), contient la totalité des organiques, c'est-à-dire la N-aminopipéridine et la pipéridine en excès qui titre environ entre 15 et 20% en poids. Ce traitement permet ainsi d'éliminer entre 80 et 85% de l'eau présente dans les solutions de synthèse.

L'obtention de la N-aminopipéridine nécessite ensuite deux étapes successives :

- récupération de la pipéridine qui n'a pas réagi par distillation de la phase organique à la pression atmosphérique sous argon. On récupère, dans un premier temps, environ 1 kg d'une solution concentrée d'amine à 66% en poids (1'') à une température de 92,2°C jusqu'à épuisement de l'eau puis, environ 600 g de pipéridine anhydre (1') à une température de 105°C (colonne de distillation CD1').

- Rectification sous 115 mm de Hg de la solution obtenue en pied de colonne (colonne de distillation CD2').

Après distillation sous pression réduite, on obtient la N-aminopipéridine avec un degré de pureté supérieur à 99,5%.

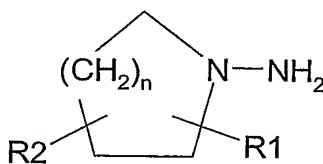
Le rendement en hydrazine par rapport à la pipéridine consommée est supérieur à 90%.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de dérivés de cycloalkyl-hydrazines et d'hétérocycloalkyl-hydrazines exocycliques caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) synthétiser le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique dans un réacteur approprié en faisant réagir en milieu alcalin et à une température comprise entre 30 et 60°C une monochloramine avec une amine hétérocyclique ; puis
- b) démixter la solution obtenue suite à l'étape a) en une phase organique et une phase aqueuse par l'ajout d'hydroxyde de sodium anhydre sous refroidissement afin que la température ne dépasse pas la température d'ébullition des composés ; et
- c) le cas échéant, isoler, par distillation de la phase organique ainsi obtenue, le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique est de formule (I)



dans laquelle un des atomes de carbone du cycle est éventuellement remplacé par un hétéroatome choisi parmi un atome d'azote ou d'oxygène, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ ou R₁ et R₂ forment ensemble un radical cycloalkyle en C₃-C₈ et n vaut 1 à 3.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, à l'étape a), le rapport molaire amine hétérocyclique /monochloramine est compris entre 4 et 10.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le réacteur de l'étape a) est placé sous atmosphère inerte.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que préalablement à l'étape a) la monochloramine est alcalinisée dans un mélangeur par ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium de telle sorte que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 2 et 6%.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le mélangeur est maintenu à une température comprise entre -10 et 5°C.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de sodium anhydre ajoutée lors de l'étape b) est telle que le titre massique en hydroxyde de sodium soit compris entre 10 et 35 %.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'amine hétérocyclique anhydre.
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'étape c) comprend les étapes successives suivantes :
- i) isoler l'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi et une solution concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique par distillation de la phase organique obtenue suite à l'étape b) ; puis
 - ii) le cas échéant, rectifier par distillation sous pression réduite ladite solution concentrée du dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'amine hétérocyclique est introduite, à l'étape a), sous forme d'une solution aqueuse concentrée d'amine hétérocyclique, le cas échéant sous la forme d'un azéotrope eau-amine hétérocyclique.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que suite à l'étape a) et préalablement à l'étape b) le procédé comprend les étapes suivantes :

- i') éliminer l'ammoniac présent dans la solution obtenue suite à l'étape a) par stripping ; puis
- 5 ii') isoler une solution comprenant le dérivé de cycloalkyl-hydrazine ou d'hétérocycloalkyl-hydrazine exocyclique formé et une solution aqueuse, le cas échéant azéotropique, d'amine hétérocyclique qui n'a pas réagi par distillation de la solution obtenue suite à l'étape i') à une température comprise entre 50 et 180°C ; et
- 10 iii') réinjecter dans le réacteur de l'étape a) ladite solution aqueuse, le cas échéant azéotropique, d'amine hétérocyclique obtenue suite à l'étape ii').

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la monochloramine est préparée selon un procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- α) préparer une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium ayant un degré chlorométrique compris entre 36 et 100° éventuellement par dilution d'une solution d'hypochlorite ayant un degré chlorométrique compris entre 100 et 120° ; puis
- 20 β), faire réagir une solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium avec la solution aqueuse d'hypochlorite de sodium obtenue suite à l'étape α), en milieu faiblement alcalin, à une température comprise entre -15 et -7°C, pour former ladite monochloramine

25 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le rapport molaire solution d'hydroxyde d'ammonium et de chlorure d'ammonium/solution aqueuse d'hypochlorite de sodium est compris entre 2,5 et 3.

30 14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que le rapport molaire chlorure d'ammonium/hydroxyde d'ammonium est compris entre 0,1 et 1,75, avantageusement il est d'environ 0,65.

1/2

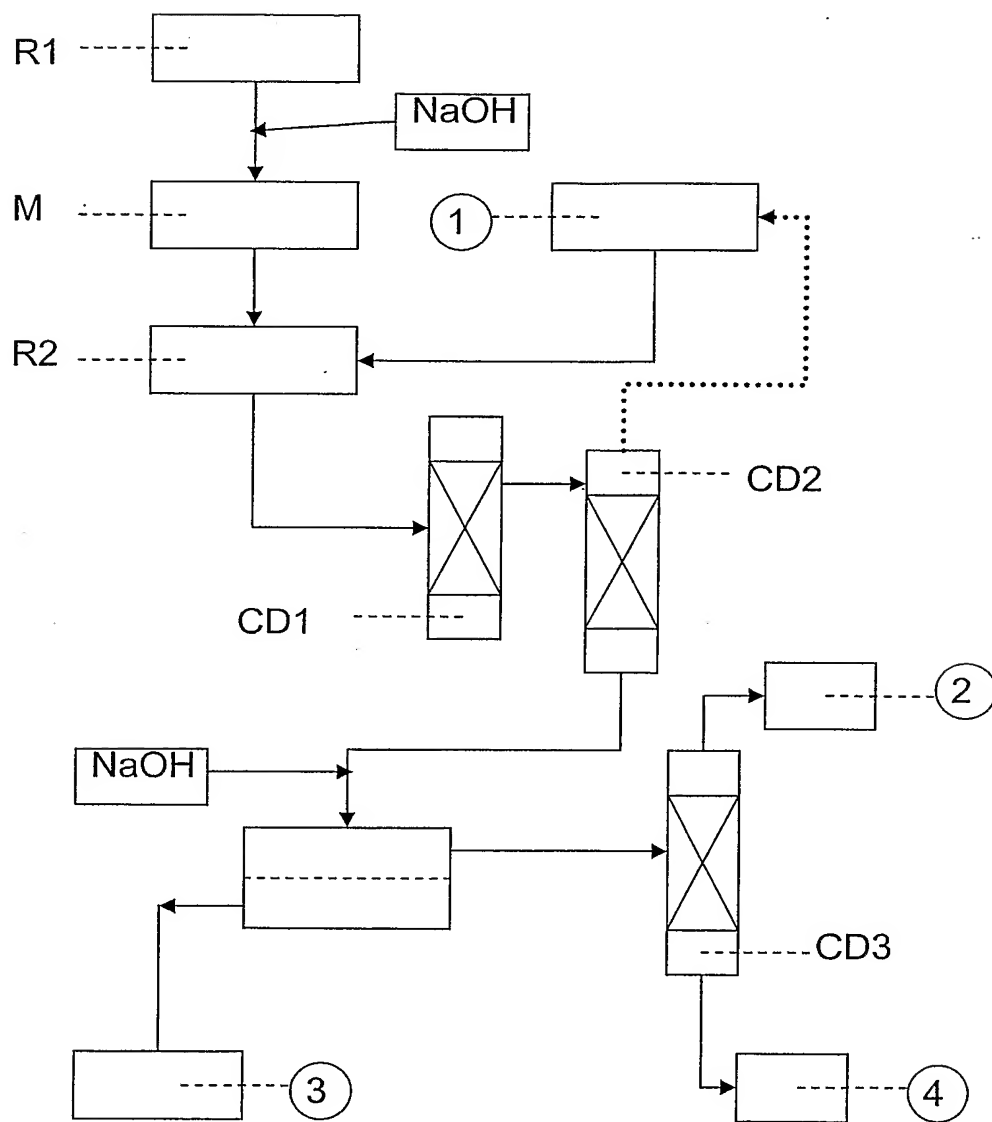


Figure 1

2/2

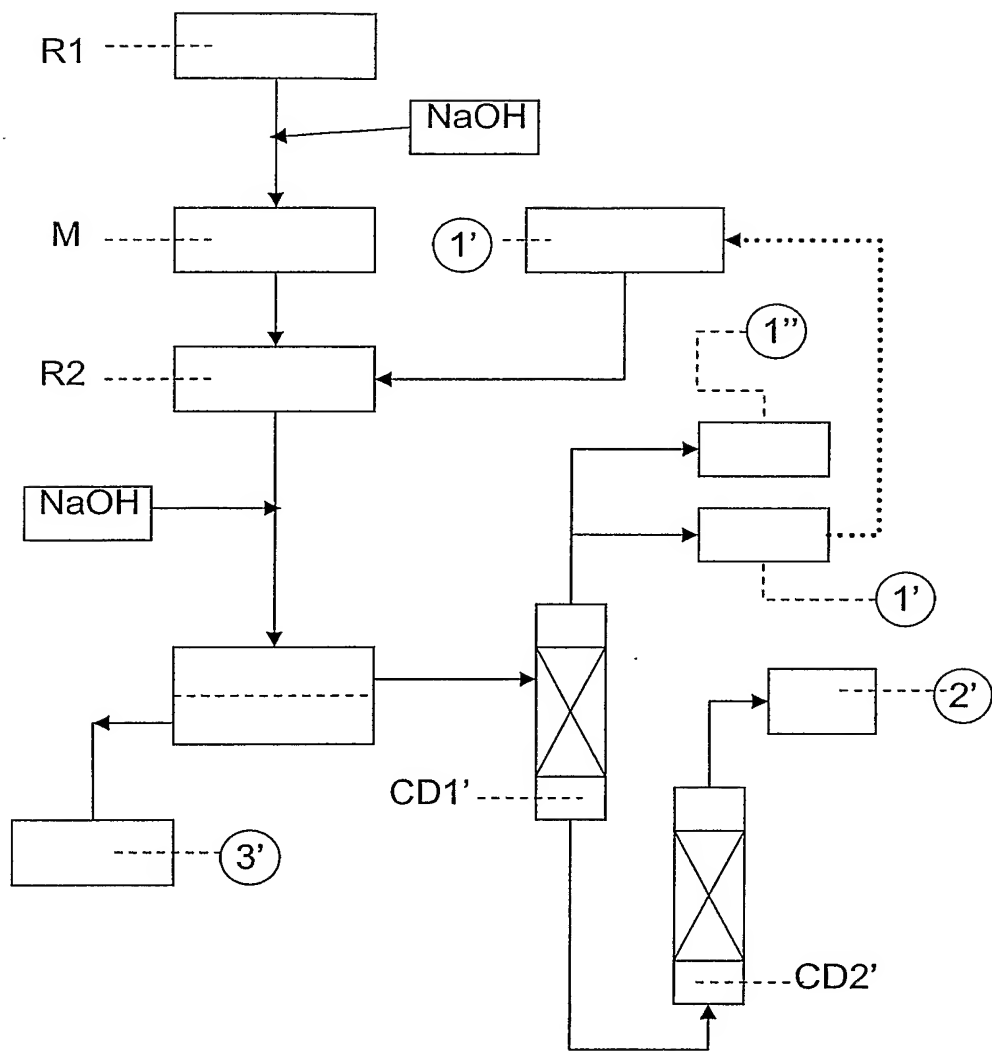


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/003288

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 462 016 A (ADIR) 18 December 1991 (1991-12-18) example 1	1-14
A	EP 0 277 267 A (ORIL SA) 10 August 1988 (1988-08-10) cited in the application the whole document	1-14
A	GB 1 095 040 A (FMC CORP) 13 December 1967 (1967-12-13) example VIII	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2005

Date of mailing of the international search report

26/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cooper, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/003288

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0462016	A	18-12-1991	FR 2663324 A1	20-12-1991
			AT 185137 T	15-10-1999
			AU 630815 B1	05-11-1992
			CA 2044491 A1	15-12-1991
			DE 69131657 D1	04-11-1999
			DE 69131657 T2	11-05-2000
			DK 462016 T3	27-03-2000
			EP 0462016 A1	18-12-1991
			ES 2139573 T3	16-02-2000
			GR 3031339 T3	31-12-1999
			IE 912004 A1	18-12-1991
			JP 4279565 A	05-10-1992
			NZ 238526 A	26-05-1992
			OA 9365 A	15-09-1992
			PT 97953 A ,B	31-03-1992
			US 5101040 A	31-03-1992
			ZA 9104567 A	25-03-1992
EP 0277267	A	10-08-1988	FR 2610321 A1	05-08-1988
			AR 243160 A1	30-07-1993
			AT 57914 T	15-11-1990
			AU 591784 B2	14-12-1989
			AU 7426087 A	11-08-1988
			CA 1283420 C	23-04-1991
			DE 3765925 D1	06-12-1990
			DK 169669 B1	09-01-1995
			EP 0277267 A1	10-08-1988
			ES 2005012 A6	16-02-1989
			IE 59681 B1	23-03-1994
			JP 1738783 C	26-02-1993
			JP 4027233 B	11-05-1992
			JP 63196565 A	15-08-1988
			PT 85211 A ,B	01-07-1987
			ZA 8704526 A	29-12-1987
GB 1095040	A	13-12-1967	US 3254952 A	07-06-1966

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/003288

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D295/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 462 016 A (ADIR) 18 décembre 1991 (1991-12-18) exemple 1	1-14
A	EP 0 277 267 A (ORIL SA) 10 août 1988 (1988-08-10) cité dans la demande le document en entier	1-14
A	GB 1 095 040 A (FMC CORP) 13 décembre 1967 (1967-12-13) exemple VIII	1-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 avril 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cooper, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/003288

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0462016	A	18-12-1991	FR 2663324 A1	20-12-1991
			AT 185137 T	15-10-1999
			AU 630815 B1	05-11-1992
			CA 2044491 A1	15-12-1991
			DE 69131657 D1	04-11-1999
			DE 69131657 T2	11-05-2000
			DK 462016 T3	27-03-2000
			EP 0462016 A1	18-12-1991
			ES 2139573 T3	16-02-2000
			GR 3031339 T3	31-12-1999
			IE 912004 A1	18-12-1991
			JP 4279565 A	05-10-1992
			NZ 238526 A	26-05-1992
			OA 9365 A	15-09-1992
			PT 97953 A ,B	31-03-1992
			US 5101040 A	31-03-1992
			ZA 9104567 A	25-03-1992
EP 0277267	A	10-08-1988	FR 2610321 A1	05-08-1988
			AR 243160 A1	30-07-1993
			AT 57914 T	15-11-1990
			AU 591784 B2	14-12-1989
			AU 7426087 A	11-08-1988
			CA 1283420 C	23-04-1991
			DE 3765925 D1	06-12-1990
			DK 169669 B1	09-01-1995
			EP 0277267 A1	10-08-1988
			ES 2005012 A6	16-02-1989
			IE 59681 B1	23-03-1994
			JP 1738783 C	26-02-1993
			JP 4027233 B	11-05-1992
			JP 63196565 A	15-08-1988
			PT 85211 A ,B	01-07-1987
			ZA 8704526 A	29-12-1987
GB 1095040	A	13-12-1967	US 3254952 A	07-06-1966